[AUS DEM HYGIENISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT BERLIN.]

BEITRAG ZUR FRAGE ÜBER DIE BAKTERIENDURCHLÄSSIGKEIT DER SCHLEIMHAUT DES MAGENDARMKANALS.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

KÖNIGLICHEN FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

VORGELEGT

VON

STABSARZT **OTTO HORNEMANN**
AUS NIEDERNDODELEBEN BEI MAGDEBURG.

Tag der Promotion: 13. Dezember 1910.

ACAD. MED. BAT. BIBL.

LEIPZIG,
VEIT & COMP.
1911.

21

Diese Arbeit erscheint in der
„*Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten*“. Bd. LXIX.

Referent: Geh. Medizinalrat Prof. Dr. Flügge.

Druck von Metzger & Wittig in Leipzig.

Die Frage der Bakteriendurchlässigkeit der Schleimhaut des Intestinaltraktus ist noch nicht einwandsfrei entschieden. Bei den zahlreichen Fehlerquellen der Untersuchungsmethoden und den Schwierigkeiten, die sich einer richtigen Deutung der gewonnenen experimentellen Ergebnisse entgegenstellen, ist das wohl erklärlich, trotzdem eine große Zahl wissenschaftlicher Arbeiten die Lösung der Frage herbeizuführen suchte. Ich möchte in der vorliegenden Arbeit nicht die gesamte einschlägige Literatur aufzählen, sondern beschränke mich bezüglich der älteren Literatur auf die ausführlichen Zusammenstellungen in den Arbeiten von Neisser[1], Opitz[2], Marcus[3], sowie auf die kritische Zusammenstellung von Schott[4], der auf Grund seines reichen experimentellen und klinischen Materials keine Berechtigung zu der Annahme zu haben glaubt, „daß pathogene oder nichtpathogene Bakterien die Wand des gesunden Magendarmkanals durchwandern können".

[1] M. Neisser, *Zeitschrift f. Hygiene u. Infektionskrankheiten.* Bd. XXII. S. 12.

[2] E. Opitz, *Ebenda.* Bd. XXIX. S. 505.

[3] Marcus, *Zeitschrift für Heilkunde.* 1899. S. 427. — *Wiener klin. Wochenschrift.* 1901. S. 11.

[4] Schott, *Centralblatt für Bakteriologie.* I. Orig. 1901. Bd. XXIX. S. 239 und 291.

Nur über einige Arbeiten, die nach jener Zeit erschienen sind, möchte ich kurz berichten. Klimenko[1], der seine Versuche an Hunden, Meerschweinchen und Kaninchen anstellte, kommt zu dem Resultat, daß die unverletzte Darmwand vollkommen gesunder Tiere für Mikroorganismen undurchgängig ist und daß eine Durchwanderung durch die gesunde, unverletzte Darmwand nur bei kranken Tieren stattfindet. Er betont aber, daß vollkommen gesunde Tiere sehr selten sind, und daß schon die geringste pathologische Schädigung des tierischen Gesamtorganismus oder eine unbedeutende Verletzung der Darmmukosa zur Bakteriendurchwanderung genügt. Er erblickt in den Mesenterialdrüsen Schutzvorrichtungen, die das Eindringen der Mikroorganismen in die Blutbahn verhindern sollen.

Santi Rindone[2] berichtet, daß schwere und unheilbare Verletzungen der serösen Haut und der Muskelmembran den Darm für die Keime nicht durchgängig machen, daß aber ähnliche Verletzungen der Schleimhaut das Durchdringen der Keime in die Gekrösedrüsen und in die Blutbahn gestatten.

Ficker[3] fand bei seinen sorgfältigen Untersuchungen, daß eine Durchwanderung saprophytischer Keime (Prodigiosus), die er in großen Mengen mit der Nahrung an die Tiere verfütterte, bei 3 von 8 ausgewachsenen Kaninchen stattgefunden hatte; bei ausgewachsenen Hunden und Katzen wurde sie nicht beobachtet. Es verhalten sich also die Tiergattungen in dieser Beziehung ganz verschieden. Außer dem Einfluß der Gattung kommt in hohem Grade der Einfluß des Alters in Betracht; bei säugenden Kaninchen, Hunden und Katzen fand ein Durchtritt der verfütterten Keime innerhalb der Verdauungszeit fast regelmäßig statt, so daß sie im Blut und in den Organen nachweisbar waren. Es ist Fickers Verdienst, durch quantitative Experimente festgestellt zu haben, daß sich die Magendarmwand jugendlicher Tiere bezüglich ihrer Bakteriendurchlässigkeit anders verhält, als die der ausgewachsenen.

Durch weitere Arbeiten wies Ficker nach, daß sich bei erwachsenen Kaninchen, Hunden, Katzen, Mäusen und Ratten verfütterte saprophytische und im Darm heimische Bakterien in Lymph- und Blutbahn und den inneren Organen zeigten, wenn er die Tiere längere Zeit hungern oder die Hunde in der Tretmühle laufen ließ.

---

[1] Klimenko, *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* 1904. Bd. XLVIII. S. 67.

[2] Santi Rindone, *Riforma med.* 1905. Nr. 18.

[3] M. Ficker, *Archiv für Hygiene.* Bd. LII. S. 179. — Bd. LIV. S. 354. — Bd. LVII. S. 56.

Die Ergebnisse Fickers bezüglich des Einflusses des Hungers auf die Keimdurchlässigkeit des Darmes und seiner Drüsen konnte Moro[1] bestätigen.

Hilgermann[2] wies in Schnittserien nach, daß verfütterte Blindschleichen-Tuberkulosebazillen beim ganz jungen Kaninchen in großen Mengen durch die Darmschleimhaut hindurchdringen; in viel geringerer Zahl beim jungen Meerschweinchen.

Im Gegensatz zu den Untersuchungsergebnissen von Behrings[3] konnte Uffenheimer[4] feststellen, daß der Darm junger Meerschweinchen nicht für Milzbrandbazillen durchgängig ist, desgleichen auch nicht für Tetragenus und Prodigiosus. Dagegen konnte er die Durchgängigkeit der Darmwand alter wie junger Meerschweinchen für Tuberkelbazillen bestätigen. Er will bei dem Durchgang der Tuberkelbazillen nie eine Reizung der Schleimhaut gesehen haben. Er nimmt deshalb an, daß der Durchgang dieser Bazillen sehr rasch nach der Fütterung erfolgt. Durch Schnitte gelang ihm der Nachweis der Tuberkelbazillen in den Epithelzellen und ihren Interstitien. Im übrigen konnte er die Fickerschen Versuche bestätigen, indem es ihm gelang, verfütterte Prodigiosuskeime im Blut und in den Organen besonders junger Kaninchen, des öfteren aber auch älterer Kaninchen wiederzufinden.

In einer späteren Arbeit macht derselbe Autor darauf aufmerksam, daß Keime, die per Klysma Kaninchen einverleibt waren, durch Darm, Magen und Ösophagus in den Rachenraum und von hier durch Aspiration in die Trachea und in die Lungen gelangen können, indem sie entgegen der Peristaltik hinaufsteigen. Er betont ausdrücklich, daß diese Möglichkeit der Bakterienwanderung bei Beurteilung experimenteller Befunde in Betracht zu ziehen ist, weil sie leicht zu Fehlschlüssen bezüglich der Durchgängigkeit der Darmwand verleiten kann.

Selter[5] kommt auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Schluß, daß die intakte Darmwand für Bakterien nicht ganz undurchlässig ist, daß diese aber in den Mesenterialdrüsen zurückgehalten werden, und daß deshalb Leber, Milz, Niere und Blut normalerweise keimfrei sind.

Ungefähr dieselben Ergebnisse teilt Rogozinski[6] mit. Durch Versuche, die er in der Mehrzahl an Hunden und vereinzelt auch an Katzen

---

[1] Moro, *Archiv für Kinderheilkunde.* 1906. 43. S. 340.

[2] Hilgermann, *Archiv für Hygiene.* 1905. Bd. LIV. S. 335.

[3] v. Behring, Hft. 8 seiner *Beiträge.*

[4] Uffenheimer, *Archiv für Hygiene.* 1906. Bd. LV. S. 1. — *Deutsche med. Wochenschrift.* 1906. S. 1851.

[5] Selter, *Zeitschrift f. Hygiene u. Infektionskrankh.* 1906. Bd. LIV. S. 363.

[6] K. Rogoziński, *Bulletin de l'académie des sciences de Cracovie.* Février 1902.

anstellte, konnte er nachweisen, daß bei 21 unter 26 dieser Tiere das Bact. coli in den Mesenterialdrüsen vorhanden war. Nach Verfütterung des B. prodigiosus, kieliensis, mycoides an sieben Hunde fand er bei fünf von diesen Tieren die Keime in den Mesenterialdrüsen mittels des Kulturverfahrens wieder; dagegen konnte er einen Durchgang durch diese Drüsen nicht konstatieren.

Altana Giuseppe[1] verfütterte pathogene und saprophytische Keime an ausgewachsene und neugeborene Meerschweinchen und fand, daß die Magen- und Darmschleimhaut den Keimen einen absoluten Widerstand entgegensetzt, und daß in dieser Beziehung kein Unterschied zwischen ausgewachsenen und neugeborenen Meerschweinchen besteht. Die Widerstandskraft der Magendarmwand sei aber nur unter normalen und physiologischen Verhältnissen vorhanden. Nur einige Keime scheinen eine Abweichung von dieser Regel darzustellen. Den Grund hierfür erblickt der Forscher in besonderen spezifischen Eigenschaften der betreffenden Arten, nämlich Veranlassung mikroskopischer Verletzungen der Schleimhaut oder Herabsetzung der lokalen oder allgemeinen Widerstandsfähigkeit des Organismus. Zu dieser Art von Keimen scheint besonders der Tuberkelbacillus zu gehören.

Zahlreiche Arbeiten beschäftigen sich ausschließlich mit dem Tuberkelbacillus. Von diesen möchte ich nur die Versuche von Schlossmann und Engel[2] an laparotomierten jungen Meerschweinchen erwähnen, die positiven Ausschlag gaben; während eine Wiederholung der Versuche durch Strassner[3] in fehlerfreierer Versuchsanordnung zu dem entgegengesetzten Resultat führte. Auch Oberwarth und Rabinowitsch[4] machten ihre Versuche an operierten Tieren (Ferkeln); es ist wohl mit Recht gegen diese Versuche der Einwand erhoben, daß ein positiver Ausfall für normale Verhältnisse nichts beweise.

Demgegenüber sprechen sich Takeya und Dold[5] neuerdings gegen die Auffassung aus, daß ein Durchtritt von Tuberkelbazillen durch die Darmschleimhaut ohne tuberkulöse Veränderungen der letzteren stattfinde. Sie bestreiten auch eine anstandslose Passage der Bazillen durch die regionären Lymphdrüsen. Beim Vorhandensein einer Mesenterialdrüsentuberkulose sei stets eine Darmtuberkulose nachzuweisen, auch wenn die

---

[1] Altana Giuseppe, *Rivista d'Igiene e Sanita Publica.* 1908. T. XIX. Nr. 19. p. 581.

[2] Schlossmann u. Engel, *Deutsche med. Wochenschrift.* 1906. S. 1075.

[3] Strassner, *Münchener med. Wochenschrift.* 1907. S. 1774.

[4] Oberwarth u. Rabinowitsch, *Berliner klin. Wochenschrift.* 1908. S. 298.

[5] Takeya u. Dold, *Arbeiten a. d. pathol. Institut Tübingen.* Bd. VI. S. 710.

Darmwand makroskopisch normal erscheine; ebenso würden bei nachweislicher Darmtuberkulose auch in den anscheinend intakten Mesenterialdrüsen Tuberkelbazillen gefunden.

Indem ich eine Reihe von anderen Arbeiten übergehe, weil sie für die speziell von mir behandelten Fragen ohne Belang sind, habe ich nur noch über eine Versuchsreihe zu berichten, die Hr. Dr. Ballin in dem Breslauer hygienischen Institut unter der Leitung von Hrn. Geheimrat C. Flügge vor einigen Jahren angestellt hat, die aber aus äußeren Gründen nicht abgeschlossen werden konnte, und zu deren Ergänzung und Abschluß meine eigenen Versuche unternommen sind.

Dr. Ballin benutzte zu seinen Untersuchungen nur junge Tiere: Hunde, Ziegen, Kaninchen und Meerschweinchen. Zweimal untersuchte er auch sein eigenes Blut, nachdem er eine Prodigiosusaufschwemmung in sterilisierter Milch genossen hatte. Ein Teil der jungen Versuchstiere wurde ohne vorherige Darreichung bestimmter Bakterienemulsionen per os getötet und verarbeitet. Die Tötung erfolgte 2 bis 4 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme. Einer zweiten Gruppe von Versuchstieren verabreichte Dr. Ballin eine Aufschwemmung körperfremder, aber unschädlicher und leicht erkennbarer Mikroorganismen per os. Bei den jungen Kaninchen und Meerschweinchen bediente er sich durchweg der Sondenfütterung. Aus seinen protokollarischen Aufzeichnungen ist ersichtlich, daß er sich der Fehlerquellen, welche dieser Einverleibungsmethode anhaften, wohl bewußt war. Wenn er trotzdem dieselbe benutzte, so tat er es von dem Gedanken aus, daß auch andere Fütterungsmethoden bei jungen Tieren Veranlassung zu erheblichen Fehlerquellen bieten können. Es sei nur an die Verwendung von Saugfläschchen bei jungen Kaninchen erinnert: die jungen Tiere verschlucken sich sehr leicht hierbei, was eine Aspiration der Keime in die Lunge und von da aus — wie aus Fickers Untersuchungen bekannt ist — eine Verschleppung der Keime durch den Lymph- und Blutstrom auch in andere Organe zur Folge haben kann. Die Sondenfütterung hat den Vorzug der genauen Dosierung der zu verfütternden Keimmengen, andererseits aber den großen Nachteil, daß leicht in der zarten Rachen-, Ösophagus- und Magenschleimhaut der jungen Tiere Läsionen gesetzt werden, durch die den Keimen Gelegenheit geschaffen wird, direkt in die Blutbahn zu kommen. Auch ist ein nichtgewolltes Einführen der Sonde in die Luftröhre oder ein Abstreifen von Material am Kehlkopfeingang leicht möglich. Diese Punkte müssen bei der Bewertung der Resultate berücksichtigt werden. Die jungen Ziegen und Hunde tranken die Keime mit Milch.

Zur Verfütterung gelangten Prodigiosuskeime zugleich mit einer nicht pathogenen Staphylokokkenart.

In den vier ersten Versuchen ohne Bakterienverfütterung wurde die Tötung und Sektion der Tiere sowie die Verarbeitung der Organe in demselben Raum ausgeführt, ein Umstand, der aus naheliegenden Gründen große Verunreinigungsmöglichkeiten der Kulturen in sich schloß. Bei allen übrigen Versuchen wurden die genannten Manipulationen in getrennten, wenig betretenen Zimmern vorgenommen.

Die Tötung der Tiere erfolgte durch Nackenschlag. Die Tiere wurden in den ersten Versuchen abgebalgt. Es zeigte sich aber hierbei, daß beim Abziehen des Felles die Bauchorgane gedrückt und dadurch künstliche Läsionen geschaffen werden können, weshalb bei den späteren Versuchen darauf verzichtet wurde. Nach der Tötung wurden die Tiere mit Sublimat und Alkohol abgewaschen und dann auf ein mit Sublimat befeuchtetes Brett gespannt. Es folgte nochmaliges Abspülen des Tieres mit Alkohol und die Eröffnung der Bauchhöhle mit Instrumenten, die durch Kochen sterilisiert waren. Die Organstücke wurden in trocken sterilisierten Reibschalen zerrieben; ein Teil der einzelnen Organstücke wurde mit verflüssigtem Agar und Gelatine gemischt und zu Platten ausgegossen, der Rest in Gefäße mit Nährbouillon verimpft. Die Nährböden wurden 5 Tage beobachtet. Zeigten die Bouillonröhrchen Bakterienwachstum, so wurde ihr Inhalt zwecks Erkennung der Keimarten auf Agarplatten verimpft, und mehrere Verdünungsplatten angelegt. Untersucht wurden in allen Fällen Leber und Milz, in einigen Fällen auch Blut und Mensenterialdrüsen. Außerdem wurden Agarplatten während des Versuches offen neben den Kadavern aufgestellt und so lange offen gehalten, bis die Verarbeitung der Tiere erledigt war. Zeigten Luft- und Organplatten die gleichen Bakterienarten, so wurden letztere als aus der Luft stammend, angesehen.

Versuchsreihe I.

Ballins Versuche an jungen Tieren ohne Verfütterung körperfremder Bakterien.

1. Meerschweinchen, 14 Tage alt, Gewicht 130 grm, 2 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme durch Nackenschlag getötet. Fell wird abgezogen, Instrumente durch Kochen sterilisiert.

Resultat: Kulturen von Leber, Milz und Blut Kokkenwachstum an der Oberfläche; die mit Blinddarminhalt außerdem Colibazillen.

2. Meerschweinchen, 14 Tage alt, Gewicht 130 grm, von demselben Wurf wie das vorige, ebenfalls 2 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme durch Nackenschlag getötet. Technik dieselbe wie im vorigen Versuch.

Resultat: Leber und Milz Kokkenwachstum an der Oberfläche; Blut steril; Blinddarminhalt Kokken- und Coliwachstum.

3. Meerschweinchen, 10 Tage alt, Gewicht 110 grm, 2 Stunden nach dem Absetzen von der Mutter durch Nackenschlag getötet, vorsichtig abgezogen. Technik dieselbe wie in den vorigen Versuchen.

Resultat: 1 Gelatineplatte mit Leber zeigt 3 oberflächliche Kolonien Kokken- und 1 oberflächliche Kolonie kurze Stäbchen, 1 Agarplatte von Leber 2 oberflächliche Kolonien Kokken. 1 Gelatineplatte von Milz zeigt ebenfalls 2 Kolonien Kokken an der Oberfläche. Sämtliche Bouillonröhrchen steril. Blinddarminhalt zahlreiche Kolonien von Kokken und kurzen Stäbchen.

4. Meerschweinchen, 3 Tage alt, Gewicht 70 grm, in derselben Weise wie die vorigen behandelt.

Resultat: 1 Agarplatte von Leber zeigt 1 oberflächliche Kokkenkolonie; 1 Agarplatte von Milz 4 oberflächliche Kokkenkolonien. Sämtliche andere Kulturen steril. Blinddarminhalt reichliche Stäbchen-, vereinzelte Kokkenkolonien.

5. Meerschweinchen, 12 Tage alt, Gewicht 130 grm, in derselben Weise wie die vorigen behandelt.

Resultat: Sämtliche Bouillon-, Agar- und Gelatinekulturen steril. Darminhalt meist Stäbchen, vereinzelt Kokken.

6. Kaninchen, 3 Wochen alt. 165 grm, wie die vorigen behandelt.

Resultat: Alle Kulturen steril. Darminhalt reichliches Stäbchen- und vereinzeltes Kokkenwachstum.

7. Kaninchen, 22 Tage alt, Gewicht 185 grm, 2 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme durch Nackenschlag getötet.

Resultat: 1 Agarplatte von Milz enthält eine oberflächliche Kokkenkolonie, alle übrigen Röhrchen steril. Blinddarminhalt reichliches Coli- und Kokkenwachstum.

8. Ziege, 21 Tage alt, Gewicht 4230 grm, mit sterilisierter Büchsenmilch gefüttert, 4 Stunden nach dem letzten Trinken getötet.

Resultat: Kulturen mit Blut, Leber, Milz und Mesenterialdrüsen steril; Blinddarminhalt reichlich Coli, vereinzelt Kokken.

9. Hund, 5 Wochen alt, Gewicht 2650 grm, mit steriler Milch gefüttert, 4 Stunden darnach durch Strangulation getötet.

Resultat: Leber, Milz, Blut steril, Darminhalt meist Coli.

In den ersten vier Versuchen ohne Einverleibung bestimmter Bakterien durch Verfütterung fällt die verhältnismäßig große Anzahl oberflächlich gewachsener Kokkenkolonien auf. Sie sind wohl alle als zufällige Verunreinigungen anzusprechen und stammen zum weitaus größten Teil, wenn nicht ganz und gar, aus der Luft des Operationszimmers. Diese Annahme ist um so berechtigter, als Sektion der Tiere sowie die weitere Verarbeitung derselben in einem Raum geschah, der häufig betreten wurde, so daß ein Aufwirbeln von Staub, Tierhaaren usw. und somit auch Kokken ehr leicht möglich war. Andere Untersucher (Klimenko) machten ähnliche Erfahrungen, wenn sie für die Versuche nur einen Raum verwendeten. Auch die oberflächliche Lagerung der fraglichen Kokkenkolonien spricht

für Luftverunreinigungen, namentlich aber der Umstand, daß auch die Luftkontrollplatten reichliches Wachstum von Kokken zeigten. In gleicher Weise ist die oberflächliche Kokkenkolonie auf der Milzplatte in Versuch 7 zu bewerten.

Bei allen anderen Versuchen, auch bei denen mit Bakterienverfütterung, wurde die Tötung der Versuchstiere und die Verarbeitung ihrer Organe in getrennten Räumen vorgenommen. Hier blieben die mit Organteilen beimpften Röhrchen und Platten stets steril. Ohne Frage spielt wohl auch das allmähliche Erlernen der spezifischen, für diese Versuche erforderlichen Technik bei dem Fehlen von Verunreinigungen in den späteren Versuchen eine nicht unwichtige Rolle.

Leider wurden nur in einem Falle (Versuch 8) die Mesenterialdrüsen untersucht; sie erwiesen sich als frei von Keimen.

Das Gesamtresultat dieser Untersuchungsreihe ist somit das, daß in den verarbeiteten Organen niemals Keime nachgewiesen werden konnten.

Versuchsreihe II.

Ballins Versuche an jungen Tieren mit Verfütterung körperfremder Bakterien.

1. Ziege, 4 Wochen alt, Gewicht 3950 grm, erhält eine Aufschwemmung von Prodigiosus und nicht pathogenem Staphylococcus albus in $^1/_2$ Liter sterilisierter Milch zu trinken. Menge der Keime: je 1 Drigalski-Schale 2 Tage alter Agarkultur. Nach 4 Stunden getötet.

Resultat: Blut, Leber, Milz, Mesenterialdrüsen steril. Blinddarminhalt reichlich Staphylokokken und Prodigiosus.

2. Hund, 6 Wochen alt, Gewicht 2600 grm, trinkt in ca. $^1/_4$ Liter sterilisierter Milch je 1 Drigalski-Schale 2 Tage alter Agarkulturen Prodigiosus und Staphylococcus albus (nicht pathogen); wird nach 4 Stunden getötet.

Resultat: Blut, Leber, Milz, Mesenterialdrüsen steril; im Blinddarminhalt reichlich die verfütterten Keime.

3. Meerschweinchen, 12 Tage alt, Gewicht 120 grm, erhält mittels Sondenfütterung 10 ccm einer dicken Aufschwemmung von Prodigiosus und der nicht pathogenen Staphylokokkenart in Milch. Tötung nach $1^1/_2$ Stunden.

Resultat: Leber, Milz, Prodigiosus positiv. Blinddarminhalt reichlich positiv. Mesenterialdrüsen nicht untersucht.

4. Kaninchen, 14 Tage alt, Gewicht 125 grm, erhält ebenfalls mittels Sondenfütterung 10 ccm einer dicken Aufschwemmung von Prodigiosus und Staphylococcus albus in Milch. Tötung nach 2 Stunden.

Resultat: Leber, Milz steril; Blinddarminhalt reichlich Prodigiosus, weniger Kokken. Mesenterialdrüsen nicht untersucht.

5. Meerschweinchen, 10 Tage alt, Gewicht 125 grm, bekommt mittels Sondenfütterung 5 ccm einer Aufschwemmung von Prodigiosus und Staphylococcus albus in Milch, und zwar je $^1/_2$ Schrägagarröhrchen. Tötung nach 2 Stunden.

Resultat: Leber, Milz steril. Blinddarminhalt reichlich Prodigiosus. Mesenterialdrüsen nicht untersucht.

6. Kaninchen, 15 Tage alt, Gewicht 165 grm, erhält mittels Sondenfütterung 10 ccm Milch mit je 1 Schrägagarkultur Prodigiosus und Staphylococcus albus. Tötung nach $2^1/_2$ Stunden. Beim Abpräparieren des Felles riß das Bauchfell in der Lebergegend ein.
Resultat: Leber, Milz steril; Blinddarminhalt Prodigiosus und Kokken positiv. Mesenterialdrüsen nicht untersucht.

7. Meerschweinchen, 12 Tage alt, Gewicht 110 grm, erhält mittels Sondenfütterung je 1 Schrägagarkultur von Prodigiosus und Staphylococcus albus in 10 ccm sterilisierter Milch. Tötung nach $4^1/_2$ Stunden.
Resultat: Leber, Milz steril; im Blinddarminhalt reichlich Prodigiosus und Kokken.

8. Kaninchen, 15 Tage alt, Gewicht 170 grm, erhält mittels Sondenfütterung 10 ccm Milch mit 2 Schrägagarkulturen Prodigiosus und 1 Schrägagarkultur Slaphylococcus albus. Tötung nach $4^1/_2$ Stunden.
Resultat: Leber, Milz steril; im Blinddarminhalt reichlich Prodigiosus, weniger Kokken.

9. Versuch am Menschen: Nach Neutralisation des Magensaftes durch 1 Teelöffel Natr. bicarb. trank Dr. Ballin $^1/_2$ Liter sterilisierter Milch mit drei 2 Tage alten, bei 22° gewachsenen Prodigiosus-Schrägagarkulturen. 2 Stunden später sterile Entnahme von 10 ccm Blut aus der Ellenbogenvene.
Resultat: Sämtliche Agarplatten und Bouillongefäße, mit je 0·5 ccm Blut beimpft, steril. Auf Fäces-Kontrollplatten reichlich Prodigiosus.

10. Zweiter Versuch am Menschen: wie der vorige, nur werden 5 Agarkulturen in $^1/_4$ Liter Milch genossen.
Resultat: Sämtliche Agarplatten und Bouillonröhrchen steril; auf Fäces- und Milchkontrollplatten reichlich Prodigiosus.

Wie die Versuche der ersten Versuchsreihe, zeigen auch die der zweiten ein eindeutiges Resultat; in Leber und Milz 1 jungen Ziege, 1 jungen Hundes, 2 junger Meerschweinchen, 3 junger Kaninchen, denen eine Aufschwemmung von Prodigiosus zugleich mit nicht pathogenen Staphylokokken per os mittels Sonde einverleibt wurde, konnten diese Keime niemals nachgewiesen werden. In Versuch 1 und 2 wurden auch die Mesenterialdrüsen untersucht und ebenfalls steril befunden. Nur Versuch 3 fällt mit seinem Resultat aus dem Rahmen der übrigen Ergebnisse heraus. Es zeigt sich hier Prodigiosus-Wachstum in Röhrchen und auf Platten, die mit Leber und Milz des jungen Meerschweinchens geimpft sind. Nach den Angaben des Protokolls ist anzunehmen, daß diese Keime aus den betreffenden Organen stammen. Es möge hier genügen, diese Tatsache festzustellen; ich komme später auf den Versuch zurück.

Die zwei Versuche am Menschen ergaben kein Wachstum von Prodigiosuskeimen in den mit dem Blute der Versuchsperson angelegten Kulturen, obwohl die Versuchsperson, namentlich beim zweiten Versuch, an leichter Enteritis litt.

Meine eigenen, auf Anregung von Hrn. Geheimrat C. Flügge angestellten Untersuchungen sollten in die Lücke eingreifen, welche Ballins Versuche offenbar noch gelassen hatten. Ballin hatte nur mit saprophytischen Bakterien gearbeitet, während es sehr wohl möglich ist, daß pathogene und halbpathogene Bakterien sich wesentlich anders verhalten und sich leichter einen Weg durch die Darmwand bahnen.

Von pathogenen Keimen verwandte ich den Milzbrandbacillus, zum Teil auch Milzbrandsporen, letzteres in der Erwägung, daß vielleicht die Milzbrandbazillen durch die Salzsäure des Magensaftes derartig nachteilig beeinflußt würden, daß nur ein Teil der verfütterten Keime für den Durchtritt durch die Darmwand in Frage käme. Die Sporen werden ja bekanntlich von der Magensäure so gut wie nicht angegriffen. Der Milzbrandbacillus besitzt ferner den Vorzug einer leichten Erkennbarkeit seiner Kolonien. Von den halbpathogenen Keimen benutzte ich den Bacillus des Schweinerotlaufs, der im Gegensatz zu dem großen Milzbrandbacillus sich durch besondere Kleinheit auszeichnet und auch noch um ein Beträchtliches schlanker und zierlicher ist als der Prodigiosuskeim.

Als Versuchstiere benutzte ich Kaninchen und Meerschweinchen, und zwar alte und junge. Die Einverleibung der Bakterien geschah so, daß sie dem Futter beigemengt wurden. Als Futter wurden ausschließlich geschabte Mohrrüben verwandt. Die Menge dieses Mohrrübenbreies wurde dem Alter und Größe der Tiere entsprechend, genommen. Wenn ich die Tiere vor dem Fressen 10 bis 12 Stunden hatte hungern lassen, wurde das Futter regelmäßig vollständig gefressen, so daß ich die gefressene Bakterienmenge genau kannte.

Die Tötung erfolgte abweichend von Dr. Ballins Methode 4 bis 13 Stunden nach der Fütterung. Ein längerer Zeitraum zwischen Fütterung und Tötung wurde deshalb gewählt, weil ich mich des öfteren überzeugen konnte, daß bei Tötung in kürzerer Zeit nach der Fütterung der Dünndarm noch vollständig leer und beinahe steril war, während der noch gänzlich gefüllte Magen die verfütterten Keime in großen Mengen enthielt. Auch der Dickdarminhalt war alsdann noch vollständig frei von den verfütterten Mikroorganismen. Es war also ein Auftreten der Keime in den Drüsen und Organen dieser Tiere von vornherein ziemlich ausgeschlossen, da sie ja mit der Schleimhaut des Dünndarms als des Teiles

des Verdauungstraktus, in dem nach Fickers Untersuchungen der Durchtritt am häufigsten stattfindet, noch nicht in Berührung gekommen waren.

Die Tötung der Tiere erfolgte durch Nackenschlag, in einzelnen Fällen durch Strangulation. Auf eine Abbalgung der Tiere wurde aus oben angeführten Gründen grundsätzlich verzichtet. Die Methodik wählte ich in einzelnen Punkten abweichend von der Ballinschen: nach Entfernung der Haare von Hals, Brust und Bauch wurden die Tiere in toto (nur Maul und Nase ragten aus der Flüssigkeit hervor) in eine 1 promillige Sublimatlösung für die Dauer einer $^1/_4$ Stunde gelegt und sorgfältig damit gewaschen. Der Kopf wurde in ein mit Alcoholus absolutus befeuchtetes Tuch geschlagen. Die Aufspannung der Tiere erfolgte auf Sektionsbrettern und mit Fixiernadeln, die ebenfalls einer gehörigen Waschung mit Sublimat unterzogen waren. Fütterung, Tötung und Sektion der Tiere wurden stets von verschiedenen Personen ausgeführt, ebenso war es nach den Erfahrungen früherer Untersucher selbstverständlich, daß diese drei Manipulationen in drei vollständig voneinander getrennten Räumen vor sich gingen. Speziell geschah die Sektion in einem Raume, der sonst fast gar nicht betreten wurde. Der noch von Sublimat feuchte Kadaver wurde nun mehrmals mit Alcoholus absolutus übergossen, dann wurde er ganz und gar mit einem ausgekochten Leinentuch überdeckt. Das Tuch zeigte über der Brust und dem Bauch des Tieres einen Einschnitt, der die Eröffnung des Kadavers ermöglichte. Nach nochmaligem Übergießen des Tieres mit Alcoholus absolutus wurden die Bauchdecken mittels Instrumenten eröffnet, die teils durch $^1/_2$stündiges Kochen, teils durch trockene Hitze im Reagensglase sterilisiert waren. Vor dem jedesmaligen Gebrauch derselben wurden sie außerdem noch in der Flamme ausgeglüht. Selbstverständlich standen für jedes Organ besondere Instrumente zur Verfügung. Die Organe kamen gesondert in sterile Reibschalen, in denen sie in genügender Weise zerkleinert wurden. Die Drüsen wurden mittels der Scheere zerschnitten. Sodann gelangten die präparierten Organe mittels steriler Pinzetten in die Nährsubstrate.

Als Nährmedien wurden bei allen Versuchen Bouillon als Anreicherungsflüssigkeit, außerdem Agar- und Gelatineplatten verwendet. Die Organe der Tiere wurden fast stets vollständig verarbeitet, nur bei den größeren Versuchstieren begnügte ich mich mit der Verimpfung eines größeren Teiles der Organe. Es wurde besonders Rücksicht darauf genommen, daß zur möglichsten Verdünnung etwaiger wachstumshemmender Stoffe in den Organen die Quantität des Nährmaterials zu der des Organteils in richtigem Verhältnis stand. Das Blut entnahm ich entweder direkt dem Herzen oder ich saugte mit Hilfe einer sterilen Pravazschen Spritze aus der großen Hohlvene ein genügendes Quantum auf, um es sodann

in die Nährsubstrate zu bringen. Die beimpften Agarplatten wurden 5 Tage lang bei 37°, die Gelatineplatten 8 Tage lang bei Zimmertemperatur beobachtet. Die Bouillongefäße kamen für 4 Tage in den Brutschrank von 37°; sodann wurden aus allen, auch wenn sie makroskopisch kein Wachstum erkennen ließen, je drei Platinösen auf Agarplatten gebracht, mit Drigalski-Spatel darauf verrieben und zwei Verdünnungen angelegt. Die Platten wurden 3 bis 4 Tage bei 37° aufbewahrt. Auf diese Weise konnten auch spärliche Mengen der verfütterten Keime in der Regel erkannt werden. In zweifelhaften Fällen schritt ich zur Impfung weißer Mäuse, indem ich den Tieren von der infizierten Bouillon 0·25 ccm intraperitoneal injizierte oder von fraglichen Agar- bzw. Gelatinekolonien eine angemessene Menge in einer Hauttasche verrieb. Bei den Versuchen mit Rotlaufbazillen wurde die Mäuseimpfung grundsätzlich zu Hilfe genommen, weil ich mir der Schwierigkeit der Identifizierung dieser Keime auf der Agar- und Gelatineplatte bewußt war. Ich konnte so um so mehr auf die Erkennung auch spärlicher Rotlaufbazillen rechnen, als ich einen Stamm benutzte, der in einer Menge von 0·01 ccm einer 24stündigen Bouillonkultur eine Maus bei intraperitonealer Injektion in spätestens 2 Tagen tötete und der durch Meerschweinchenpassage in seiner Virulenz nicht beeinträchtigt wurde.

Ich glaube, daß bei Befolgung dieser Versuchsanordnung es wohl möglich sein mußte, die übergetretenen Keime auch in den spärlichen Mengen, mit denen man in der Mehrzahl der Versuche wohl rechnen mußte, mit einiger Sicherheit nachzuweisen.

Um vor Luftverunreinigungen gesichert zu sein, stellte ich während der Sektion um das Sektionsbrett herum geöffnete Agar- und Gelatineplatten auf, die während der Dauer der ganzen Manipulationen geöffnet blieben. Es ist mir niemals möglich gewesen, die verfütterten Keime oder spezifische Darmbakterien auf den Luftplatten nachzuweisen: die angewandten Vorsichtsmaßregeln genügten also wohl, um eine Verunreinigung der Luft und der Kulturen auszuschließen.

Versuchsreihe III.

Versuche an ausgewachsenen Tieren.

1. Kaninchen, Gewicht 2750 grm, erhält in Mohrrübenbrei $^1/_4$ 24 Stunden alte Schrägagarkultur Milzbrandbazillen. Frißt gut auf. Tötung nach 4 Stunden.

Resultat: Milz, Mesenterialdrüsen, Leber, Blut, Lungen steril; Dünndarm leer; keine Milzbrandbazillen nachzuweisen, auch nicht im Blinddarm.

2. Kaninchen, Gewicht 2290 grm, bekommt in Mohrrübenbrei 2 24 Stunden alte Kulturen Milzbrandbazillen. Frißt gut auf. Tötung nach 7 Stunden durch Nackenschlag.

Resultat: Milz, Mesenterialdrüsen, Leber, Blut, Lunge steril. Blinddarminhalt Milzbrandbazillen +.

3. Kaninchen, Gewicht 2260 grm, Fütterung mit 2 24 Stunden alten Milzbrandschrägagarkulturen in Mohrrübenbrei. Tötung nach 12 Stunden durch Nackenschlag.

Resultat: Sämtliche Blut- und Organkulturen steril. Blinddarminhalt Milzbrand +.

4. Kaninchen, Gewicht 2360 grm, erhält 6 24 Stunden alte Schrägagarkulturen Milzbrandbazillen in Mohrrübenbrei. Frißt gut auf. Tötung nach 12 Stunden durch Nackenschlag.

Resultat: Sämtliche Organ- und Blutkulturen kein Milzbrand. Blinddarminhalt Milzbrand +. 2 Lungenröhrchen enthalten Staphylokokken und Heubazillen.

5. Kaninchen, Gewicht 2680 grm, erhält 6 24 Stunden alte Schrägagarkulturen Milzbrandbazillen in Mohrrübenbrei. Tötung nach $12^1/_2$ Stunden durch Nackenschlag.

Resultat: Milz, Mesenterialdrüsen, Leber, Blut, Lunge Milzbrand negativ. Blinddarminhalt zeigt reichlich Milzbrand. 1 Drüsenbouillonröhrchen enthält plumpe, kurze, mäßig bewegliche Stäbchen und 2 Lungenröhrchen Kokken und Heubazillen.

6. Kaninchen, Gewicht 2100 grm, erhält 6 24 Stunden alte Schrägagarkulturen von Milzbrand in Mohrrübenbrei. Tötung $12^1/_2$ Stunden später durch Strangulation.

Resultat: Sämtliche Blut- und Organkulturen steril. Blinddarminhalt reichlich Milzbrand.

7. Kaninchen, Gewicht 2370 grm, erhält 6 Schrägagarkulturen von Milzbrandsporen in Mohrrübenbrei. Tötung nach 11 Stunden durch Strangulation.

Resultat: Sämtliche Blut- und Organkulturen steril. Blinddarminhalt Milzbrand +.

8. Meerschweinchen, Gewicht 240 grm, erhält in Mohrrübenbrei 2 24 Stunden alte Milzbrandschrägagarkulturen. Tötung nach 4 Stunden.

Resultat: Milz, Mesenterialdrüsen, Leber, Blut, Lunge frei von Milzbrand; Dünndarm leer. Schleim enthält ganz vereinzelt Heubazillen. Magen stark gefüllt, im Inhalt reichlich Milzbrand.

9. Meerschweinchen, Gewicht 255 grm, erhält in Mohrrübenbrei zwei 24 Stunden alte Kulturen Milzbrandbazillen. Tötung nach $5^1/_2$ Stunden durch Strangulation.

Resultat: Sämtliche Organ- und Blutkulturen steril; Magen stark gefüllt, enthält reichlich Milzbrand. Dünndarm leer, Blinddarm frei von Milzbrand.

10. Meerschweinchen, Gewicht 270 grm, erhält in Mohrrübenbrei 6 Kulturen (24 Stunden alt) Milzbrandbazillen. Tötung nach 12 Stunden durch Nackenschlag.

Resultat: Mesenterialdrüsen, Blut, Lungen Milzbrand +, ebenfalls Milzbrand reichlich im Blinddarminhalt.

11. Meerschweinchen, Gewicht 285 grm, erhält in Mohrrübenbrei sechs 24 Stunden alte Milzbrandschrägagarkulturen. Tötung nach 12 Stunden durch Strangulation.

Resultat: Mesenterialdrüsen Milzbrand +, desgleichen reichlich im Blinddarminhalt.

12. Meerschweinchen, Gewicht 295 grm, erhält 6 Milzbrandsporenkulturen in Mohrrübenbrei. Tötung nach 12 Stunden.

Resultat: Sämtliche Organ- und Blutkulturen, auch Darminhalt, Milzbrand +.

13. Meerschweinchen, Gewicht 275 grm, erhält 3 24 Stunden alte Milzbrandschrägagarkulturen in Mohrrübenbrei. Tötung nach 12 Stunden.

Resultat: Sämtliche Organ- und Blutkulturen frei von Milzbrand; 2 Lungenröhrchen Staphylokokken. Blinddarminhalt Milzbrand +.

14. Meerschweinchen, Gewicht 265 grm, erhält 4 Sporenkulturen Milzbrand in Mohrrübenbrei. Tötung nach 12 Stunden durch Strangulation.

Resultat: Milz, Mesenterialdrüsen, Leber, Blut, Lunge kein Milzbrand. Blinddarminhalt Milzbrand +.

15. Meerschweinchen, Gewicht 280 grm, frißt in Mohrrübenbrei 10 Kulturen 24 Stunden alter Milzbrandbazillen. Tötung nach 12 Stunden durch Nackenschlag.

Resultat: Milz, Drüsen, Leber, Blut Milzbrand O; 3 Drüsenröhrchen enthalten Coli, 1 Lungenröhrchen Staphylokokken und Milzbrand. Blinddarminhalt Milzbrand +.

16. Meerschweinchen, Gewicht 280 grm, frißt in Mohrrübenbrei zehn 48 Stunden alte Bouillonkulturen Rotlaufbazillen. Tötung nach 12 Stunden.

Resultat: Milz, Mesenterialdrüsen, Leber, Blut, Lunge kein Rotlauf. Blinddarminhalt Rotlauf +.

17. Meerschweinchen, Gewicht 245 grm, frißt in Mohrrübenbrei zehn 48 Stunden alte Rotlaufbouillonkulturen. Tötung nach 13 Stunden.

Resultat: Milz, Mesenterialdrüsen, Leber, Blut, Lunge Rotlauf O; Lunge enthält Diplokokken. Blinddarminhalt Rotlauf +.

Von diesen Versuchen sind zunächst Nr. 1, 8 und 9 beachtenswert. Sie zeigen, daß bei einer Tötung 4 bis $5^1/_2$ Stunden nach der Fütterung die verfütterten Keime im Darm nicht nachgewiesen werden konnten, während sie im stark gefüllten Magen reichlich vorhanden waren. Eben diese bereits oben erwähnte Beobachtung veranlaßte mich, die Tötung der Tiere erst längere Zeit, 7 bis 13 Stunden, nach der Fütterung vorzunehmen.

Des weiteren ist hervorzuheben, daß bei Versuch Nr. 4 und 5 je zwei Lungenröhrchen Staphylokokken und Heubazillen, bei Versuch Nr. 13 zwei Lungenröhrchen Staphylokokken, bei Versuch Nr. 15 ein Lungenröhrchen Staphylokokken und Milzbrand und außerdem bei Versuch Nr. 5 ein und bei Versuch Nr. 15 drei Drüsenröhrchen Bacterium coli enthielten. Das Vorhandensein von Staphylokokken, Heu- und auch Milzbrandbazillen in den Lungen dieser Versuchstiere allein ist am zwanglosesten mit der Annahme zu erklären, daß bei diesen durch Nackenschlag getöteten Tieren infolge forcierter Atembewegungen während der Tötung eine Aspiration

der gefundenen Keime bis in die feineren Bronchien stattgefunden hat. Daß das möglich ist, hat Nenninger[1] bewiesen, indem er feststellte, daß die vertieften Atemzüge in der Agone keimhaltige Tröpfchen aus dem Rachen loszulösen und in die Lungen zu bringen vermögen. Wenn beispielsweise bei Versuch Nr. 15 die Milzbrandbazillen wirklich aus dem Magendarmkanal stammten, so wäre schwer einzusehen, warum sie nicht auch im Blut und in anderen Organen aufzufinden waren. Beim alleinigen Vorhandensein solcher Keime in den Lungen ist in erster Linie an eine Aspiration zu denken, eine Ansicht, die durch Versuche von Oettinger[2] bestätigt wird. Derselbe stellte fest, daß Bazillen, die in den kleinen Kreislauf gelangen, nur zum kleinsten Teil in den Lungen zurückgehalten werden. Die meisten passieren die Lungenkapillaren und werden erst in den eigentlichen Abfangorganen, Milz und Leber, zurückgehalten. Ein alleiniger Befund von Bakterien in den Lungen spricht deshalb gegen ein Hineingelangen derselben auf hämatogenem Wege und vielmehr für eine direkte Aspiration. Die Untersuchung von Leber und Milz schützt bei Versuchen über den Keimtransport zu den Lungen geradezu also vor einem leicht zu Täuschungen Anlaß gebenden Versuchsfehler.

Es bleiben übrig die Drüsenröhrchen mit Bacterium coli bei Versuch Nr. 5 und 15. Darmwürmer waren bei diesen Versuchen nicht zu sehen, ebenso waren irgend welche makroskopisch sichtbaren pathologischen Zustände der Darmschleimhaut nicht zu erkennen. Bezüglich dieses Befundes schließe ich mich der Argumentation Fickers an, der ähnliche Befunde bei seinen Untersuchungen feststellen konnte. Mit ihm glaube ich, daß das Hineingelangen dieser Keime in die Mesenterialdrüsen nicht während der Verdauung des Milzbrandfutters, sondern vielleicht schon früher stattgefunden hat. Hätte während des Versuches ein Durchtritt von Colibazillen durch die Darmschleimhaut stattgefunden, wäre also die Schleimhaut nicht keimdicht gewesen, so ist nicht recht einzusehen, warum nicht auch von den reichlich im Darminhalt vorhandenen Milzbrandbazillen einige hindurchgetreten wären. Vielleicht hat also für die Zeit des Versuches eine vollständige Keimdichtigkeit der Darmwand vorgelegen, dagegen waren früher pathologische Zustände vorhanden, die keine sichtbaren Veränderungen hinterließen.

Ferner bedarf Versuch Nr. 12 einer näheren Erklärung: Bei den dort in allen Organen und im Blut nachgewiesenen Milzbrandbazillen handelt es sich offenbar um Verunreinigung von außen. Irrtümlicherweise hatte ich in diesem Versuche zum Bedecken des Tieres ein Tuch verwendet,

---

[1] Nenninger, *Zeitschrift f. Hyg. u. Infektionskrankh.* Bd. XXXVIII. S. 94.
[2] Oettinger, *Ebenda.* Bd. LX. S. 557.

das früher zu einem Versuche mit Milzbrandbazillen benutzt war, und Milzbrandsporen in reichlicher Menge enthielt, wie sich durch nachträgliche Untersuchung feststellen ließ. Der Versuch ist daher auszuschalten.

Dagegen wurden in einwandfreier Weise bei Versuch Nr. 10 Milzbrandbazillen in Mesenterialdrüsen, Blut und Lunge und bei Versuch Nr. 11 in den Mesenterialdrüsen nachgewiesen. Ich möchte hier nur dieses auffallende Ergebnis feststellen, um später noch eingehender darauf zurückzukommen.

Bei den mit Rotlaufbazillen gefütterten Tieren konnten diese Keime niemals im Blut oder den inneren Organen nachgewiesen werden.

Versuchsreihe IV.

Versuche an jungen Tieren.

1. Meerschweinchen, 10 Tage alt, Gewicht 115 grm, frißt eine 24 Stunden alte Milzbrandschrägagarkultur in Mohrrübenbrei. Tötung nach 12 Stunden durch Nackenschlag.

Resultat: Milz, Mesenterialdrüsen, Leber, Blut, Lunge kein Milzbrand: 1 Drüsenröhrchen enthält Coli und Staphylokokken, 2 Lungenröhrchen Staphylokokken. Blinddarminhalt Milzbrand +.

2. Meerschweinchen, 4 Wochen alt, Gewicht 145 grm, erhält in Mohrrübenbrei vier 24 Stunden alte Milzbrandschrägagarkulturen. Tötung nach 12 Stunden durch Nackenschlag.

Resultat: 1 Drüsenagarplatte Milzbrand +; desgleichen reichlich im Blinddarminhalt.

3. Meerschweinchen, 14 Tage alt, Gewicht 125 grm, frißt eine 24 Stunden alte Milzbrandschrägagarkultur in Mohrrübenbrei. Tötung nach 12 Stunden.

Resultat: Mesenterialdrüsen Milzbrand +; 1 Lungenröhrchen enthält Staphylokokken. Blinddarminhalt Milzbrand +.

4. Meerschweinchen, 3 Wochen alt, Gewicht 135 grm, frißt in Mohrrübenbrei zwei 24 Stunden alte Milzbrandschrägagarkulturen. Tötung nach 12 Stunden.

Resultat: Mesenterialdrüsen, Milzbrand und Bact. coli +, desgleichen reichlich im Blinddarminhalt.

5. Meerschweinchen, 3 Wochen alt, Gewicht 140 grm, erhält zwei 24 Stunden alte Milzbrandschrägagarkulturen in Mohrrübenbrei. Tötung nach 8 Stunden.

Resultat: Milz, Mesenterialdrüsen, Leber, Blut, Lunge kein Milzbrand; Blinddarminhalt Milzbrand +.

6. Meerschweinchen, 3 Wochen alt, Gewicht 130 grm, bekommt eine 48 Stunden alte Rotlaufbouillonkultur in Mohrrübenbrei zu fressen. Tötung nach 12 Stunden.

Resultat: Sämtliche Organ- und Blutgefäße kein Rotlauf. Blinddarminhalt Rotlauf +.

7. Meerschweinchen, 4 Wochen alt, Gewicht 150 grm, frißt 3 Bouillonkulturen (48 Stunden alt) Rotlaufbazillen in Mohrrübenbrei. Tötung nach 8 Stunden.

Resultat: Sämtliche Organ- und Blutkulturen kein Rotlauf. Blinddarminhalt Rotlauf +.

8. Meerschweinchen, 3 Wochen alt, Gewicht 135 grm, bekommt vier 48 Stunden alte Rotlaufbouillonkulturen in Mohrrübenbrei zu fressen. Tötung nach 12 Stunden.

Resultat: Milz, Mesenterialdrüsen, Leber, Blut, Lunge kein Rotlauf; Blinddarminhalt Rotlauf +.

9. Meerschweinchen, 4 Wochen alt, Gewicht 145 grm, erhält sechs 48 Stunden alte Rotlaufbouillonkulturen in Mohrrübenbrei. Tötung nach 12 Stunden.

Resultat: Lunge Rotlauf +, desgleichen Blinddarminhalt.

Auch bei diesen Versuchen an jungen Tieren zeigt sich in zwei Lungenröhrchen des Versuches Nr. 1 und in einem solchen Röhrchen des Versuches Nr. 3 Staphylokokkenwachstum. Außerdem enthält ein Drüsenröhrchen des Versuches Nr. 1 Staphylokokken und Colibakterien. Bezüglich dieser Befunde gilt das Gleiche, was ich betreffs der ähnlichen Befunde bei ausgewachsenen Tieren gesagt habe.

Ferner geht aus den Untersuchungen hervor, daß bei Versuch Nr. 2, 3 und 4 die Mesenterialdrüsen Milzbrand enthielten, und daß in den Drüsen des Versuches Nr. 4 außerdem noch Colibazillen nachgewiesen werden konnten. Auch auf diese Befunde komme ich wie auf die positiven Befunde an ausgewachsenen Tieren später eingehender zurück.

Die verfütterten Rotlaufbazillen konnten auch bei diesen jungen Tieren weder im Blut noch in den Organen wiedergefunden werden. Nur in Versuch Nr. 9 wurden in der Lunge des jungen Meerschweinchens Rotlaufbazillen festgestellt. Auch hier handelt es sich, wie bei früheren Versuchen, im Hinblick auf den alleinigen Befund der verfütterten Bazillen in den Lungen, zweifellos um Aspiration während der Tötung.

Fasse ich die gewonnenen Resultate kurz zusammen, so ergibt sich folgendes:

1. Bei jungen Tieren — Meerschweinchen, Kaninchen, Ziege, Hund — konnten Keime, insbesondere Vertreter der Darmflora, 2 bzw. 4 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme in Leber, Milz, Blut und Mesenterialdrüsen niemals nachgewiesen werden.

2. Nach Verfütterung von Prodigiosuskeimen zugleich mit nicht pathogenen Staphylokokken an junge Kaninchen, junge Meerschweinchen, einen jungen Hund und eine junge Ziege konnten diese Keime in Leber, Milz und auch den Mesenterialdrüsen der Tiere niemals aufgefunden werden.

3. Nach Verabreichung von Prodigiosuskeimen an einen erwachsenen Menschen erwies sich das Blut dieser Versuchsperson 2 Stunden nach Genuß der Keime steril.

4. Nach Verfütterung von Schweinerotlaufbazillen an ausgewachsene und junge Meerschweinchen wurden die Keime in Leber, Milz, Blut, Mesenterialdrüsen niemals und nur einmal in der Lunge (Aspiration) eines 4 Wochen alten Meerschweinchens wiedergefunden.

5. Bei der Verfütterung von Milzbrandbazillen bzw. -sporen an 7 ausgewachsene Kaninchen, 8 ausgewachsene Meerschweinchen und 5 junge Meerschweinchen konnten die Keime bei einem ausgewachsenen Meerschweinchen in den Mesenterialdrüsen, Blut und Lunge, bei einem anderen in den Mesenterialdrüsen, bei einem dritten in der Lunge (Aspiration) und bei drei jungen Meerschweinchen in Mesenterialdrüsen wiedergefunden werden.

Als Ergebnis dieser Versuche glaube ich den Satz aufstellen zu dürfen: ein Durchtritt von Mikroorganismen durch die Darmwand findet unter physiologischen, durchaus normalen Verhältnissen bei Kaninchen, Meerschweinchen und Ziegen nicht statt. Das zeigen die Versuche Ballins; ferner die negativen Colibefunde in meinen Versuchen sowohl an erwachsenen wie an jungen Tieren. Ich befinde mich mit diesem Satz in Übereinstimmung mit Neisser und Opitz (s. oben), welche beide auf Grund ihrer Versuchsergebnisse die Durchgängigkeit der normalen Darmwand für Darmbakterien bestreiten.

Eine völlig entgegengesetzte Ansicht vertreten Porcher und Desoubry,[1] zum Teil Rogozinsky (s. oben) und Selter (s. oben). Die französischen Forscher glauben auf Grund ihrer Untersuchungsergebnisse die stetige Anwesenheit großer Mengen Bakterien im Chylus und Blute des in Fettverdauung begriffenen normalen Tieres annehmen zu müssen.

Daß diese Arbeit und die aus ihr gezogenen Folgerungen einer strengeren Kritik nicht standhalten, hat bereits Opitz dargelegt. Auch spätere Autoren schließen sich im wesentlichen dieser Beurteilung an. Mit Recht betonen Klimenko und Ficker, daß die Arbeit von Porcher und Desoubry wohl unter dem Einflusse der Lehre von dem Durchtritt emulgierten Fettes durch das Darmepithel zustande gekommen ist, einer Lehre, die bekanntlich in letzter Zeit von der größten Mehrzahl der früheren Anhänger wieder fallen gelassen ist.

Auch Rogozinski erkennt das häufige Vorkommen von Darmbakterien im Chylus und Blut des normalen Tieres keineswegs an, behauptet

[1] Porcher u. Desoubry, *Compt. rend. de la Soc. biolog.* 1895. p. 104 u. 344.

aber seinerseits, daß die Resorption von Darmbakterien stets und normalerweise erfolge, daß aber die Mesenterialdrüsen die Darmbakterien vor dem Einbruch in die Blutbahn aufzuhalten vermögen. Rogozinski operierte zumeist an Hunden, nur ein paarmal an Katzen. Seine Methodik und Technik scheinen mir einwandfrei. Wohl zu bedenken ist aber, daß nach Fickers Versuchen gewisse besondere Bedingungen den Durchtritt von Darmbakterien durch die Darmwand zu begünstigen scheinen, wie längeres Hungern, starkes Arbeiten der Tiere usw. Vielleicht benutzte Rogozinski[1] aufgefangene Tiere, die ähnlichen Schädigungen, besonders dem Hungern, vor den Versuchen ausgesetzt gewesen sein konnten, so daß die gefundenen Bakterien auf eine frühere Invasion in die Drüsen zur Zeit des Hungers zurückzuführen sind. Rogozinskis Arbeit fällt ja in eine Zeit, in der man an derartige Fehlerquellen noch gar nicht denken konnte.

Auch Selter benutzte zu seinen Versuchen Hunde; seine Ergebnisse sind daher mit meinen an Kaninchen und Meerschweinchen angestellten Versuchen nicht direkt vergleichbar. Vielleicht hat er übrigens auch Tiere benutzt, die zu Versuchszwecken nicht als einwandfrei gelten können.

Ich glaube, daß man trotz dieser gegenteiligen Resultate daran festhalten muß, daß der normale tierische Organismus im allgemeinen über Einrichtungen verfügt, die ihn befähigen, einer Invasion von Darmbakterien erfolgreich zu widerstehen. Dahin gehört zunächst die Peristaltik; sie vermag wenigstens indirekt insofern einen Einfluß auf die Darmflora auszuüben, als sie die Bakterien zwingt, Ortsveränderungen mit ganz verschiedenen Säure- bzw. Alkaleszenzgraden des Chymus durchzumachen. Ferner ist der Dünndarm, also gerade der Teil des Darmes, in welchem am leichtesten ein Bakteriendurchtritt erfolgt, unter gewöhnlichen Umständen meist vollständig bakterienfrei, weil er über wirksame bakterizide Kräfte verfügt, die von der lebenden Dünndarmschleimhaut ausgehen. Drittens zeigen die Untersuchungen Uffenheimers[2], daß der Alexingehalt des Blutes in letzter Linie entscheidet, ob Bakterien die Darmwand passieren, in das Blut übergehen und sich dort halten können. Ist doch nach seinen Feststellungen die Darmwand eines ausgewachsenen Kaninchens, dem sein Alexin durch Injektion von Ziegenblutkörperchen genommen ist, für Prodigiosuskeime durchgängig, während die normalen Kaninchen keinen Durchtritt dieser Mikroben zeigen.

Man könnte einwenden, daß ein Durchtritt von Bakterien durch das Schleimhautepithel sehr wohl erfolgen könne, daß aber diese Bakterien an einer Stelle, die nahe der Durchtrittsstelle gelegen ist, vermehrungs-

[1] A. a. O.

[2] Uffenheimer, *Münchener med. Wochenschrift.* 1907. I. S. 981.

unfähig gemacht werden, so daß deshalb ihr kultureller Nachweis mißlingen muß. Von Bizzozero[1], Ribbert[2], Manfredi[3] sind bekanntlich in den Lymphfollikeln des Processus vermiformis und des Sacculus rotundus beim normalen Kaninchen Bakterien gefunden worden, und Manfredi hat diese Bakterien nicht züchten können. Wenn dieser letzte Umstand auf einer Entwicklungshemmung der betreffenden Bakterien beruhen würde, so wären damit die negativen Resultate der kulturellen Blut-, Lymph- und Organuntersuchungen vollauf erklärt. Man müßte dann also annehmen, daß vielleicht in der Epithelzelle oder in den Lymphfollikeln die in der Darmwand enthaltenen Bakterien geschädigt und entwicklungsunfähig gemacht werden. Aber in der Literatur finden sich doch zu wenig Angaben von positiven Bakterienbefunden in der Darmwand unter physiologischen Verhältnissen; und Manfredis Untersuchungen beziehen sich nur auf Kaninchen.

Noch ein anderer Einwand wäre möglich, nämlich daß die entwicklungshemmende bzw. auflösende Kraft erst einsetzt, nachdem die Mikroorganismen bereits in die Chylus- und Lymphgefäße des Darmes oder in die Lymphdrüsen oder sogar erst jenseits dieser, zwischen ihnen und der Eintrittsstelle des Chylus ins Blut vorgedrungen sind (Ficker); auch an eine Summation der in den einzelnen Stadien wirkenden entwicklungshemmenden Kräfte könnte gedacht werden. Dagegen sprechen aber u. a. die Versuche Rogozinskis, der in Ergänzung seiner durch das Kulturverfahren erhaltenen Resultate die Mesenterialdrüsen auch mikroskopisch in Schnitten untersuchte. Bei den meist negativen Befunden, die er auf diese Weise wohl wegen der Schwierigkeit des Auffindens der ja nur vereinzelt vorhandenen Keime erhielt, kam er auf den Gedanken, die etwaigen in den Drüsen vorhandenen Keime erst in Bouillon anzureichern. Dabei stellte es sich heraus, daß nach 4stündigem Verweilen der Drüsen in Bouillon bei 37° in denselben durch Schnittpräparate hier und da ganze Anhäufungen von mitunter ganz verschiedenen Mikroorganismen nachzuweisen waren. Hieraus geht deutlich hervor, daß die in den Drüsen vorhandenen Keime sowohl auf dem Wege hierher wie in den Drüsen selbst eine erhebliche Entwicklungsfähigkeit sich bewahrt haben. Auch sollte man meinen, daß bei einer stetigen oder wenigstens häufigen Anwesenheit von Bakterien in Darmwand, Drüsen usw. der Körper die Bildung spezifischer Abwehrmittel durch die Anwesenheit von bakteriziden und agglutinierenden Substanzen im Blut zu erkennen geben würde.

[1] Bizzozero, *Centralblatt f. med. Wissensch.* 1885. S. 801.
[2] Ribbert, *Deutsche med. Wochenschrift.* 1885. S. 197.
[3] Manfredi, Baumgartens *Jahresbuch.* 1886. S. 376.

Von solchen Substanzen dem häufigsten Darmbewohner, dem Bact. coli, z. B. gegenüber besitzt aber das normale Blut nur verschwindend geringe Mengen, die in keiner Weise als der Ausdruck einer spezifischen Gegenleistung des Körpers gedeutet werden können.

Ich glaube daher nicht, daß durch jene Einwände die Annahme der physiologischen Bakterienundurchlässigkeit der normalen Darmwand erschüttert werden kann. Wohl aber ist zuzugeben, daß in praxi wahrscheinlich gar nicht so selten durch irgendwelche Zufälligkeiten im Darm Verhältnisse geschaffen werden, die sich von den physiologischen entfernen, und daß solche Zufälligkeiten auch die Funktionsfähigkeit einzelner Teile der Darmwand derart beeinträchtigen können, daß sie ihre Undurchlässigkeit vorübergehend einbüßen. Zunächst ist hier an pathologisch veränderte Stellen der Darmwand zu denken, die mikroskopisch Läsionen erkennen lassen: Hyperämie und Desquamation oder Epithellockerung der Darmmukosa, kleine Verletzungen, wie sie besonders durch Darmwürmer, die man ja häufig bei Tieren findet, verursacht werden können. Ferner ist an Reizung der Darmschleimhaut durch ungewöhnliche Nahrungsmittel zu denken, z. B. Tiermilch bei Pflanzenfressern. Die Veranlassung zur endogenen Infektion kann in solchen Fällen der veränderte Darminhalt bilden, der gewissen Darmbakterien als guter Nährboden dient und ihre Verbreitung in andere Darmabschnitte befördert. Ficker stellte fest, daß bei hungernden Tieren ein Hinaufsteigen der Bakterien aus dem Dickdarm in den sonst meist bakterienfreien Dünndarm stattfindet, eine Erscheinung, die auch Moro bei schweren Verdauungsstörungen der Säuglinge beobachtet haben will, und in der er einen direkten Hinweis auf die vermehrte Aggressivität der Darmbakterien sieht.

Durch die Untersuchungen von Ficker ist ferner erwiesen, daß bei länger währender Nahrungsentziehung und unter dem Einfluß der Erschöpfung Keime aus dem Darmlumen ins Körperinnere hineingelangen können und daß eine Kombination von Nahrungsentziehung und Ermüdung den Übertritt von Darmbakterien außerordentlich begünstigt. Durch Hunger und Erschöpfung wird die Funktion der Verdauungsdrüsen geschädigt, die Peristaltik vermindert; speziell der Hunger veranlaßt eine erhebliche Desquamation des Schleimhautepithels. Man wird daher nicht fehlgehen, diese auf einer Infirmität der Einzelzelle beruhenden Momente als die Hauptursachen eines Bakterienübertritts zu betrachten.

Diese Annahme, daß kleinste Läsionen der Darmschleimhaut den Eintritt von Keimen gestatten, kontrastiert allerdings mit den Ansichten, die M. Neisser[1] in seiner Arbeit auf Grund seiner experimentellen Ergebnisse

[1] Siehe Nr. 1.

ausspricht. Er stellte fest, daß die Darmschleimhaut von Kaninchen, Meerschweinchen usw., auch wenn sie künstlich geschädigt wird, für Bakterien undurchlässig bleibt. Als epithelschädigende Mittel verfütterte er unter anderem Krotonöl und Fluornatrium. Es lag mir daran, nachzuprüfen, ob hier vielleicht in der Versuchsanordnung Fehlerquellen vorhanden waren, die zu so auffälligen Resultaten führen konnten. Ich verfütterte Fluornatrium per Sonde in verschiedenen Mengen zugleich mit drei 24 Stunden alten Schrägagarkulturen von Bacterium coli an ausgewachsene Meerschweinchen. Gleichzeitig erhielten Kontrolltiere Colikulturen allein.

Die Versuche ergaben folgendes:

1. Meerschweinchen, ausgewachsen, Gewicht 350 grm, erhält 5 ccm einer 0·2 %igen Fl. Na.-Lösung per Sonde in den Magen, vorher die Aufschwemmung von 3 Schrägagarkulturen Coli. Tötung nach 13 Stunden.

Resultat: Magen und Darm zeigen keine Veränderung. Leber, Milz, Drüsen, Blut frei von Coli. Lungen Coli +. Blinddarminhalt reichlich Coli.

2. Meerschweinchen, ausgewachsen, Gewicht 400 grm, erhält 3 Colikulturen und 5 ccm einer 0.4 %igen Fl. Na.-Lösung per Sonde in den Magen. Tötung nach 13 Stunden.

Resultat: Magen und Darm zeigen geringe Rötung. Leber, Lunge, Blut, Drüsen, Milz frei von Coli. Blinddarminhalt reichlich Coli.

3. Meerschweinchen, ausgewachsen, Gewicht 380 grm, erhält ebenfalls 3 Colikulturen und 5 ccm einer 0·4 %igen Fl. Na.-Lösung. Tötung nach 13 Stunden.

Resultat: Magen und Darm zeigen geringe Rötung, Mesenterialdrüsen Coli +. Lunge, Leber, Milz, Blut Coli O. Blinddarminhalt Coli reichlich.

4. Meerschweinchen, ausgewachsen, Gewicht 390 grm, erhält drei Colikulturen und 0.025 grm Fl. Na.-Lösung per Sonde in den Magen. Tötung nach 12 Stunden.

Resultat: Magen und Darm zeigen ziemlich starke Rötung. Lungen, Blut, Mesenterialdrüsen Coli +, ebenfalls reichlich im Blinddarminhalt. Leber, Milz Coli O.

5. Meerschweinchen, ausgewachsen, Gewicht 370 grm, erhält 3 Colikulturen und 0·03 grm Fl. Na.-Lösung per Sonde in den Magen. Tötung nach $12^1/_2$ Stunden.

Resultat: Magen und Darm ziemlich stark gerötet. Lunge und Drüsen Coli +; Leber, Blut, Milz Coli O. Blinddarminhalt reichlich Coli.

6. Meerschweinchen, ausgewachsen, Gewicht 405 grm, erhält 3 Colikulturen und 0·04 grm Fl. Na.-Lösung per Sonde in den Magen.

Resultat: Das Tier wird 6 Stunden nach der Fütterung tot aufgefunden. Magen und Darm zeigen starke Rötung.

7. Meerschweinchen, ausgewachsen, Gewicht 410 grm, erhält 3 Colikulturen ohne Fl. Na.-Lösung. Tötung nach 13 Stunden.

Resultat: Lungen Coli +, ebenso reichlich Blinddarminhalt; sonst O. Magen und Darm normal.

8. Meerschweinchen, ausgewachsen, Gewicht 360 grm, erhält 3 Colikulturen per Sonde in den Magen ohne Fl. Na.-Lösung. Tötung nach 13 Stunden.

Resultat: Magen und Darm normal; Leber, Lunge, Blut, Drüsen, Milz Coli O. Blinddarminhalt reichlich Coli.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß 0·01 grm Fl. Na. einen Bakteriendurchtritt nicht bewirkt, dagegen Dosen von 0·02—0·03 grm fast regelmäßig einen solchen ermöglichen. 0·04 grm Fl. Na. töteten das Tier in kurzer Zeit.

Ich muß daher annehmen, daß M. Neisser vielleicht entweder zu kleine Dosen Fluornatrium verfüttert hat, oder daß die Versuchsanordnung, durch welche ein Eliminieren aller zufälligen Verunreinigungen bewirkt werden sollte, auch die Versuchsbakterien mitbetroffen hat. Für eine zweifellos lädierte Darmschleimhaut wird man einen Bakteriendurchtritt trotz der Neisserschen Versuche für wahrscheinlich halten müssen.

Übrigens zeigt sich auch bei diesen Versuchen wieder, wie relativ häufig durch Sondenfütterung einverleibte Bakterien in den Lungen der Versuchstiere nachgewiesen werden können.

Auch solche Darmzustände wird man als abweichend vom physiologischen bezeichnen dürfen, die unter dem Einfluß einer experimentellen Verabreichung sehr großer Dosen angeblich gänzlich harmloser, tatsächlich aber doch toxischer Bakterien entstehen. Dahin gehört z. B. der Bac. prodigiosus, der, in kleinen Mengen genossen, meist reaktionslos den Verdauungskanal passiert, aber in großen Mengen durch gewisse Stoffwechselprodukte und beim Absterben frei werdende Endotoxine Darmreizung veranlassen kann. Gelegentlich anderer Versuche wurden im hiesigen Institut bei Versuchstieren, die große Mengen Prodigiosus per os erhalten hatten, Hyperämie der Darmschleimhaut und kleine Ekchymosen in der Tat beobachtet; und wie oben erwähnt, löste auch bei Dr. Ballin der reichliche Genuß von Prodigiosus leichte Enteritissymptome aus.[1] Vielleicht können sogar eingeführte Bakterien durch die veränderten Lebensbedingungen im Darm zur Bildung neuer, das Epithel schädigender Stoffwechselprodukte angeregt werden (Klimenko). Beim Experimentieren mit sehr großen Mengen körperfremder Bakterien wird es sich daher schwer einwandfrei entscheiden lassen, ob eine ganz normale Darmwand vorgelegen hat oder nicht. Jedenfalls sprechen vereinzelte positive Versuchsbefunde nicht ohne weiteres für physiologische Durchlässigkeit der Darmwand, während allerdings negative Resultate für eine physiologische Undurchlässigkeit als beweisend angesehen werden können, falls die Versuchstechnik keine Fehler zuläßt, durch die der negative Befund auch in anderer Weise erklärt werden kann.

Wenn zwischen den Ballinschen Versuchen und anderen einwandfreien Versuchsreihen, wie z. B. denen von Ficker, gerade bezüglich des Prodigiosus Differenzen zutage treten, der Art, daß z. B. Ballin selbst

[1] Genauere Mitteilungen über die Gifte des B. prodigiosus machte E. Klein, *Centralblatt für Bakteriologie*, 1893 und Bertarelli, *Ebenda.* 1903.

bei jungen Tieren nur negative Resultate hatte, so liegt dies vermutlich daran, daß erstens die Mengen der verfütterten Keime differierten (die ungefähren Angaben über die Anzahl der verwendeten Kulturröhrchen lassen sehr starke Schwankungen der Zahl zu); und daß zweitens die Toxizität der Prodigiosusstämme verschieden war.

Gehen wir von den saprophytischen Keimen zu den halbpathogenen und pathogenen über, so ist in meinen Versuchen zunächst auffallend, daß gerade die von mir absichtlich gewählte kleinste Sorte halbpathogener Bakterien, die Rotlaufbazillen, nur negative Resultate ergaben. Vielleicht haben sie unter den ihnen fremden Verhältnissen keine Toxine gebildet; vielleicht war auch ihre Zahl zu gering, oder ihre Neigung, längere Fäden zu bilden, störend. Die sogenannten „Massenkulturen“ dieser Bazillen sind vermutlich mit anderen Massenkulturen in bezug auf die Zahl der freien Einzelindividnen schwer vergleichbar.

Anders liegt die Sache bezüglich pathogener Bakterien, speziell virulenter Milzbrandbazillen. Ein einfach mechanischer Durchtritt durch die Darmwand innerhalb weniger Stunden nach der Aufnahme scheint allerdings auch hier nicht möglich zu sein. Beiausgewachsenen Kaninchen gelang es mir niemals, die verfütterten Bazillen im Blut und den Organen wiederzufinden. Aber bei einem ausgewachsenen Meerschweinchen zeigten sich die Bazillen in den Mesenterialdrüsen, Blut und Lunge, bei einem anderen nur in den Mesenterialdrüsen. In den letzten Fällen wird man geringfügige pathologische Änderungen der Darmschleimhaut kaum als alleinige Ursache ansehen dürfen; und sicher nicht in den Fällen — 3 von 5 Versuchstieren —, wo junge Tiere gefüttert waren und also in der Mehrzahl der Versuche in den Mesenterialdrüsen Milzbrand aufwiesen.

Dies Ergebnis scheint zunächst weder den früher von Behring gewonnenen Resultaten, noch denen von Uffenheimer zu entsprechen.

Behring fand, daß Meerschweinchen im Alter bis zu 8 Tagen bei Fütterung mit virulenten sporenfreien Milzbrandbazillen in Milch ebenso schnell an Milzbrand starben, wie nach der sonst üblichen Infektionsmethode, und daß nach Verfütterung abgeschwächter Milzbrandbazillen an neugeborene Meerschweinchen das Blut bazillenhaltig war, ohne daß die Versuchstiere hinterher zugrunde gingen. Uffenheimer dagegen berichtet, daß auch die Verfütterung sehr großer Mengen von Milzbrandbazillen in 25 Versuchen ohne jeglichen Nachteil für das neugeborene Meerschweinchen vertragen wurde; während drei andere Tiere, die mit sporenhaltigem Material gefüttert wurden, an typischem Milzbrand starben. Uffenheimer macht hierfür allerdings nicht den Sporengehalt der Kultur, sondern kleine Verletzungen verantwortlich, die bei der Fütterung möglicherweise vorgekommen seien.

Ich möchte glauben, daß der Sporengehalt bei derartigen Versuchen doch von ausschlaggebender Bedeutung ist, und daß auch meine relativ häufigen positiven Resultate darauf zurückzuführen sind, daß in meinen Kulturen widerstandsfähige Sporen vorhanden waren. Nebenher mag auch noch die Virulenz des Stammes in Betracht kommen; der von mir benutzte war stark virulent, er tötete bei subkut. Impfung eine Maus in 24 Stunden, ein Meerschweinchen in etwa 2 Tagen.

Derartigen pathogenen Keimen, insbesondere in Sporenform, ist es offenbar möglich, sich selbst einen Weg durch die Darmwand zu bahnen. Lagern sie längere Zeit in einer Schleimhautfalte, so werden sie eine gewisse Vermehrung leisten, und vermöge ihrer Stoffwechselprodukte die Darmepithelzellen schädigen, mit denen sie in Berührung sind, und das Epithel mindestens in einen Zustand versetzen, daß es dem Durchgang keinen Widerstand mehr entgegensetzt. Besonders leicht wird dieser Prozeß sich an solchen Epithelzellen abspielen, die schon an und für sich einen locus minoris resistentiae bilden: solche, die im Absterben begriffen und ihrer Aufgabe nicht mehr gewachsen sind, oder auch die ganz jungen Zellen, die eben für abgestoßene als Ersatz eingerückt sind (Ficker). Insofern wird auch hier der Zufall eine gewisse Rolle spielen, und es ist ohne weiteres verständlich, wenn nicht alle in der gleichen Weise behandelten Tiere gleich reagieren.

Noch eine andere Möglichkeit für die Beförderung pathogener Keime darf wohl nicht ganz unberücksichtigt bleiben, nämlich die durch die Leukozyten. Infolge der Reizwirkung, die die Parasiten zweifellos auszuüben vermögen, werden die Leukozyten vielleicht in erhöhtem Maße, als es gewöhnlich der Fall ist, veranlaßt, in das Darmlumen hindurchzutreten, um ihrer Aufgabe, die Eindringlinge in sich aufzunehmen und unschädlich zu machen, gerecht zu werden. Walz[1] und andere Autoren glauben, daß eine Rückwanderung der Leukozyten oder wenigstens eines Teiles derselben aus dem Darmlumen in und durch die Schleimhaut stattfinde, so daß dann diese zurückwandernden Leukozyten Milzbrandbazillen transportieren könnten. Solange letztere sich in den Leukozyten befinden, hört ihre zellschädigende und infizierende Wirkung natürlich auf. Die beladenen Leukozyten können bis in die regionären Lymphdrüsen oder sogar noch weiter durch den Lymphstrom transportiert werden. Fallen sie den Bazillen zum Opfer, so werden letztere wieder frei und können dort, wo sie liegen bleiben, von neuem schädigend oder infizierend wirken. Ich habe mich bemüht, einige Beweise für die Richtigkeit dieser hypothetischen Annahme beizubringen. Fertigte ich aus dem Dünndarm-

[1] Walz, *Arbeiten a. d. pathol. Institut Tübingen.* Bd. VI. S. 244.

schleim eines normalen Meerschweinchens unmittelbar nach der Tötung mikroskopische Präparate an und färbte sie mit Löfflers Methylenblau, so konnte ich nur höchst selten polymorphkernige Leukozyten nachweisen. Das Bild änderte sich dagegen, wenn dem Tier mit der letzten Nahrungsaufnahme Milzbrandbazillen in großen Mengen (6 Schrägagarkulturen) verfüttert wurden. Hier ließen die mikroskopischen Präparate eine bedeutend größere Anzahl polymorphkerniger Leukozyten erkennen, ein Befund, der auf eine vermehrte Durchwanderung der Leukozyten in das Darmlumen schließen läßt.

Ich versuchte auch, durch eine große Anzahl Schnittserien im Darmepithel selbst Leukozyten, womöglich solche, die Milzbrandbazillen in sich aufgenommen hatten, nachzuweisen. Die wenigen Leukozyten, die ich im Epithel erkennen konnte, lassen indes Deutungen in obigem Sinne nicht zu. Solche mit gefressenen Milzbrandbazillen habe ich niemals finden können. Ich kann einstweilen also nur die Möglichkeit eines solchen Invasionsmodus betonen.

Für die Weiterwanderung der Milzbrandbazillen in den Lymphstrom ist aktive Vorwärtsbewegung auszuschließen, da der Bacillus unbeweglich ist. Ein Durchwachsen — das nach entsprechender Zeit selbstverständlich sowohl in die Blut- wie in die Lymphbahn erfolgen kann — wird in den 12 Stunden, die zwischen Fütterung und Tötung der Tiere liegen, schwerlich stattfinden, zumal Uffenheimer sogar nach $17^3/_4$ Stunden einen solchen Durchtrittsmodus nicht beobachten konnte. Am wahrscheinlichsten ist es vielmehr, daß die Bazillen zunächst durch Resorption weitergelangen. Zur Erklärung der erleichterten Einwanderung in jugendliche Individuen weist Ficker daraufhin, daß im jugendlichen Magendarmkanal intensivste Resorptionstätigkeit herrscht, erheblich stärker als beim Erwachsenen.

Ist die Passage durch die Darmwand beendet, so walten die Lymphdrüsen ihres Amtes und halten zunächst die Mikroben zurück. Eine rasche Weiterwanderung habe ich nur einmal bei einem ausgewachsenen Meerschweinchen beobachtet, bei dem ich nach 12 Stunden die Parasiten auch im Blut und in der Lunge nachweisen konnte; bei allen übrigen Versuchstieren mit positivem Befunde gelangten die Bazillen innerhalb der in meinen Versuchen eingehaltenen Fristen nur bis in die Drüsen. Diese Ergebnisse stimmen mit denen Rogozinskis und Klimenkos vollkommen überein. Daß virulente Milzbrandbazillen schließlich in den Drüsen proliferieren und nach einiger Zeit in die Blutbahn eindringen können, ist aus früheren Beobachtungen bekannt.

Es bedarf kaum einer besonderen Betonung, daß die geschilderten experimentellen Untersuchungen mit natürlichen Verhältnissen in keiner Weise verglichen werden können. In praxi wird es, insbesondere beim Menschen, nie vorkommen, daß so ungeheure Mengen pathogener Keime auf einmal verschluckt werden.

Überhaupt wird man nur mit größter Vorsicht die an Versuchstieren gewonnenen Ergebnisse über Darmdurchgängigkeit auf den Menschen übertragen dürfen. Wiederholt habe ich darauf hingewiesen, daß schon die verschiedenen Gattungen von Versuchstieren die größten Differenzen bei sonst gleich angeordneten Versuchen gezeigt haben, daß Hunde sich anders verhalten wie Kaninchen und diese anders wie Meerschweinchen. Des weiteren hatten das Alter der Tiere und ihr sonstiger Gesundheitszustand erheblichsten Einfluß.

Am Menschen sind experimentell nur die 2 Ergebnisse gewonnen, die ich in der vorliegenden Arbeit mitgeteilt habe, die Selbstversuche Ballins. Sie ergeben nach reichlicher Prodigiosusaufnahme ein Fehlen dieser Keime in allen untersuchten Blutproben.

Aber außerdem liegt noch eine große Reihe von Blutuntersuchungen am Menschen, gesunden und kranken, erwachsenen und jugendlichen vor, die schließlich auch ohne experimentelle Bakterienzufuhr ein gewisses Urteil über die Darmdurchgängigkeit beim Menschen gestatten.

Abgesehen von den zahlreichen Blutuntersuchungen auf Typhus-, Tuberkelbazillen usw., die eine Anwesenheit von Darmbakterien fast immer vermissen ließen, hat neuerdings zunächst Strauch[1] über 2000 Leichenblutuntersuchungen berichtet, die er im Eppendorfer Krankenhaus angestellt hat. Von diesen 2000 Leichen hatten 998 steriles Blut. Es handelt sich hier besonders um Patienten, die an chronischen, nicht infektiösen Erkrankungen gestorben waren. Hier erwies sich das Blut auch stets frei von Bact. coli. Aber auch bei den Leichen mit keimhaltigem Blut beliefen sich die Colibefunde auf nur 13·2% und auch hier handelt es sich gewöhnlich um Erkrankungen, die sich insbesondere in der Bauchhöhle abspielten, und da wieder in erster Linie um Peritonitis und die mannigfaltigen Affektionen des Magendarmkanals. Bei Kindern und älteren Erwachsenen waren die Colibefunde im Blute häufiger als bei den übrigen Personen. Mit Recht führt Strauch diese Erscheinung auf die in diesem Lebensalter oft vorkommenden gastrointestinalen Störungen bzw. auf maligne Neubildungen der Unterleibsorgane zurück. Also nur bei pathologischen Affektionen des Magendarmkanals finden wir typische Darmbewohner im Blutstrom. Das seltene Einbrechen dieses Erregers in die Blutbahn

[1] Strauch, *Zeitschrift f. Hygiene u. Infektionskrankheiten.* Bd. LXV. S. 183.

ist auch andern Forschern aufgefallen und findet meines Erachtens damit die natürlichste Erklärung, daß unter gewöhnlichen, normalen Verhältnissen ein Durchtritt dieser Mikroben durch die Darmwand nicht stattfindet, bzw. daß die Keime in den Mesenterialdrüsen zurückgehalten werden.

Auch bei Kindern scheint ein physiologischer Durchtritt von Darmbakterien nicht stattzufinden. Czerny und Moser[1] untersuchten von 30 lebenden magendarmgesunden Kindern 60 mal das Blut und fanden es stets steril; bei 11 dyspeptischen Säuglingen hatten sie einmal einen positiven Blutbefund, während bei 15 Kindern mit Gastroenteritis 12 mal Bakterien im Blut gefunden wurden. Die Forscher glauben an eine Einwanderung der Bakterien aus dem erkrankten Darm und halten daher die Gastroenteritis für eine Allgemeininfektion.

Slawyk[2] berichtet über bakteriologische Blutuntersuchungen an infektiös erkrankten Kindern. Es zeigte sich, daß unter den positiven Befunden (36·5 %) kein einziges Mal Bact. coli vorhanden war. Als Eingangspforte für die im Blute gefundenen Mikroben (besonders Streptokokken und Staphylokokken) bezeichnet er in erster Linie die Mundhöhle, dann die Lungen und zuletzt den Darm, aber er setzt ausdrücklich hinzu, „wenn ulzerös-enteritische Prozesse sich entwickeln, wie dies im Kindesalter sehr oft vorkommt. Der Zusammenhang von pyämischen Prozessen mit Enteritis ist ja bekannt, ebenso, daß in einer Reihe von Dickdarmentzündungen Streptokokken eine ätiologische Rolle spielen.“ Auch dieser Autor nimmt also stillschweigend an, daß der Darm, solange er gesund ist, überhaupt nicht oder wenigstens außerordentlich selten die Eingangspforte für die im Blut gefundenen Mikroben darstellt.

Schließlich möchte ich noch die Befunde von Moro[3] erwähnen. Dieser Forscher fand bei atrophischen Säuglingen häufig saprophytische Bakterien im Blut und nimmt an, daß dieselben aus dem Darm stammen. Mit Recht, glaube ich, erklärt er sich diese Befunde dadurch, daß er ähnliche Befunde des Darmepithels bei diesen Kindern annimmt, wie er sie (ebenso wie Ficker) bei hungernden Tieren nachgewiesen hat. Er nimmt an, daß sich der atrophische Säugling in einer Art Hungerzustand befindet und daß sein Dünndarm eine beträchtliche Desquamation oder eine Ernährungsstörung des Epithels und eine dadurch bedingte Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit desselben aufweist, und daß hierdurch der Bakteriendurchtritt ermöglicht wird.

[1] Czerny und Moser, *Jahrbuch für Kinderheilkunde.* 1894. Bd. XXXVIII. S. 430.

[2] Slawyk, *Ebenda.* N. F. Bd. LIII. S. 505.

[3] A. a. O.

Ich glaube, daß die Summe dieser Feststellungen am Menschen uns gestattet, die Folgerungen, die wir für die Darmdurchgängigkeit aus den Experimenten an Tieren ableiteten, in vollem Umfang auch auf den Menschen zu übertragen.

Zusammenfassung:

1. Ein physiologischer Bakteriendurchtritt durch die normale Darmwand erwachsener Menschen, ausgewachsener Kaninchen und Meerschweinchen sowie junger Hunde, Ziegen, Kaninchen und Meerschweinchen findet nicht statt.

2. Nur bei pathologisch veränderter Darmwand kann ein solcher beobachtet werden; allerdings auch dann, wenn die Veränderung nur sehr geringfügig ist.

3. Milzbrandbazillen treten zuweilen bei ausgewachsenen, häufig bei jungen Meerschweinchen durch die Darmwand hindurch, wenn große Mengen dieser Mikroben verfüttert werden.

4. Die durch den Darm hindurchgetretenen Keime werden unter normalen Verhältnissen in der Regel in den Mesenterialdrüsen eine Zeitlang oder dauernd (bei Saprophyten) zurückgehalten.

5. Zahlreiche Blutuntersuchungen am Menschen weisen übereinstimmend darauf hin, daß nur bei krankhaften Veränderungen der Darmschleimhaut ein Vordringen von Darmbakterien in die Blutbahn erfolgen kann.

Lebenslauf.

Verfasser der Arbeit, Otto Hornemann, wurde zu Niederndodeleben, Kreis Wolmirstedt, am 24. Februar 1877 als Sohn des dortigen Fabrikdirektors Andreas Hornemann geboren. Er ist evangelischer Konfession. Seine Schulbildung erhielt er auf dem Königl. Wilhelmsgymnasium zu Berlin, wo er im Herbst 1896 seine Reifeprüfung bestand. Darauf wurde er an der Kaiser Wilhelms-Akademie für das militärärztliche Bildungswesen zu Berlin immatrikuliert. Er hörte als Studierender der genannten Akademie die Vorlesungen der Herren Professoren H. Virchow, Stumpf, Fischer, Thierfelder, Salkowski, Warburg, Waldeyer, Hertwig, Engelmann, Schwendener, Engler, König, Schulze, Hildebrandt, v. Bergmann, v. Leyden, Gerhardt, Sonnenburg, Gurlt, Köhler, Brieger, Fraenkel, Olshausen, Gusserow, v. Michel, Jolly, Goldscheider, Heubner, Trautmann, Lesser, Schweninger, R. Virchow, Jürgens, Liebreich, Strassmann, Rubner, Schulz und Frey.

Am Ende des vierten Semesters bestand er die ärztliche Vorprüfung und am 15. Mai 1902 das ärztliche Staatsexamen.

Nachdem er am 15. Februar 1901 zum Unterarzt im Ulanen-Regiment Graf zu Dohna (Ostpreußischen) Nr. 8 ernannt worden war, erfolgte am 18. August 1902 seine Beförderung zum Assistenzarzt im Grenadier-Regiment Kronprinz in Königsberg i/Pr. Im Dezember 1904 wurde er in das 6. Pomm. Infanterie-Regiment Nr. 49 nach Gnesen versetzt und erhielt in diesem Regiment am 27. Januar 1905 das Patent als Oberarzt. Im November 1906 erfolgte seine Versetzung in das 1. Pomm. Feldartillerie-Regiment Nr. 2 nach Belgard-Pers. Seit dem 1. April 1908 ist er zum Hygienischen Institut der Universität Berlin kommandiert. Am 20. April 1910 wurde er zum Stabs- und Bataillonsarzt des II. Bataillons 7. Lothr. Infanterie-Regiments Nr. 158 in Paderborn befördert. Zurzeit befindet er sich noch in seinem Kommando an das Hygienische Institut der Universität Berlin.